

Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени

В.А. Гуляев, М.С. Новрузбеков, А.О. Чугунов, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель,
О.Д. Олисов, В.В. Киселев

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»

Контакты: Гуляев Владимир Алексеевич, vgulyaev-8@yandex.ru

Цель исследования: определить факторы риска возникновения инфекционных осложнений у пациентов после ортотопической трансплантации печени.

Материал: ретроспективный анализ результатов 215 трансплантаций печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Результаты: установленными достоверными факторами риска возникновения инфекционно-септических осложнений после трансплантации печени признаны кровотечение из варикозных вен пищевода, наличие рефрактерного асцита, длительная холодовая ишемия, тяжелое реперфузионное повреждение трансплантата, гипербилирубинемия, а также ряд сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы риска, инфекционные осложнения.

Risk factors for infectious complications after liver transplantation

V.A. Gulyaev, M.S. Novruzbekov, A.O. Chugunov, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel,
O.D. Olisov, V.V. Kiselev

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

Objective: To determine risk factors for infection in patients after orthotopic liver transplantation.

Material: Retrospective analysis of 215 liver transplantations in the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Results: Bleeding from esophageal varices, the presence of refractory ascites, prolonged cold ischemia, reperfusion injury, severe graft, hyperbilirubinemia, as well as a number of comorbidities were found as established reliable risk factors for infectious and septic complications after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, risk factors, infectious complications.

Инфекционно-септические осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), существенно осложняют течение послеоперационного периода и служат одной из основных причин неблагоприятного исхода. Наиболее часто входными воротами инфекции являются брюшная полость, центральный венозный катетер, послеоперационная рана, дыхательные и мочеполовые пути. Как правило, большинство осложнений развивается в первые 2 мес после операции, т.е. в период наиболее агрессивного режима иммуносупрессивной терапии. К факторам, влияющим на восприимчивость пациента к инфекции после трансплантации печени,

также следует отнести вирулентность микроорганизмов, длительность и схему антибактериальной профилактики [1–6].

Согласно данным литературы, риск возникновения инфекционно-септических осложнений в посттрансплантационном периоде возрастает при остром клеточном отторжении, фульминантной печеночной недостаточности, высоких показателях сывороточного билирубина, гепаторенальном синдроме, длительном и травматичном оперативном вмешательстве [4, 7]. Продолжительность стационарного лечения также относится к неблагоприятным в прогностическом отношении факторам, связанным с возникновением инфек-

ционных осложнений: установлено, что частота инфекционных проблем тем меньше, чем меньше сроки пребывания пациента в реанимационном отделении [8].

Вместе с тем, на наш взгляд, перечень указанных факторов, участвующих в возникновении инфекционных осложнений после ОТП не является исчерпывающим, а общие принципы профилактики и лечения этих осложнений к настоящему времени не выработаны.

Цель исследования

Определить факторы риска развития инфекционных осложнений на ранних сроках после ОТП, уточнить возможные пути улучшения послеоперационных результатов.

Материал и методы

В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов 215 ОТП, изученных с позиции диагностики и лечения инфекционно-септических осложнений.

Всем реципиентам перед операцией выполняли селективную деконтаминацию кишечника гентамицином 160 мг и флуконазолом 150 мг перорально. В раннем послеоперационном периоде всем больным проводили профилактическую антибактериальную и противогрибковую терапию.

Бактериологическое исследование мочи, фрагментов дренажей, катетеров, мокроты, отделяемого раневой поверхности также выполняли всем трансплантированным пациентам. В случае проявления признаков инфекционного процесса (при температуре тела выше 38,0°C) исследовали кровь на бактериальную и грибковую флору.

Рентгенографию органов грудной клетки и УЗ-исследование брюшной и плевральных полостей выполняли ежедневно в течение недели после операции. Компьютерную и магнитно-резонансную томографию, инвазивные процедуры (чрескожная пункция под УЗ-контролем, биопсия печени, ретроградная холангиопанкреатография, бронхоскопия) проводили при наличии клинических показаний.

С целью ретроспективной оценки влияния сопутствующих заболеваний и интраоперационных показателей на развитие бактериальных осложнений были сформированы две группы больных. В 1-ю группу вошли пациенты с эпизодами инфекционных осложнений ($n=93$), во 2-ю группу вклю-

чили больных без инфекционных осложнений ($n=122$).

Результаты

Как показал ретроспективный анализ, присутствие асцита, сахарного диабета, наличие в анамнезе предшествующих операций на брюшной полости и кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также выраженная билирубинемия достоверно увеличивали частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде ($p \leq 0,001$). В то же время наличие тромбоза в бассейне воротной вены, первичные злокачественные новообразования печени и гепаторенальный синдром достоверно не влияли на рост количества инфекционных осложнений (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие заболевания и инфекционные осложнения у реципиентов после ортотопической трансплантации печени

Характеристика сопутствующего заболевания	Группа 1-я, $n=93$		Группа 2-я, $n=122$		t	P
	абс.	$M \pm m, \%$	абс.	$M \pm m, \%$		
Сахарный диабет	19	20,7±2,2	10	10,5±2,3	3,2	$\leq 0,001$
Гепаторенальный синдром	18	19,6±2,3	18	18±1,6	0,57	$\geq 0,1$
Асцит	22	22,8±2	11	14,3±1,9	3	$\leq 0,001$
Предшествующие операции на брюшной полости	16	17,4±2,4	9	6,8±3	2,7	$\leq 0,001$
Кровотечение из вен пищевода	16	17,4±2,4	8	6±3,1	2,8	$\leq 0,001$
Злокачественные новообразования	14	14,1±2,7	18	18,8±1,6	1,4	$\geq 0,1$
Тромбоз воротной вены	7	7,6±4,1	6	4,5±3,9	0,53	$\geq 0,1$
Билирубинемия ≥ 100	56	42,1±0	36	36,9±1,3	3,2	$\leq 0,001$

При удлинении времени холодовой ишемии трансплантата свыше 480 мин частота инфекционных осложнений достоверно возрастала, в то время как длительность агепатического периода не оказывала статистически значимого влияния на возникновение инфекции после ОТП. Достоверное увеличение частоты инфекционных осложнений также отмечено при тяжелых ишемически-реперфузионных повреждениях трансплантата и применении заместительной почечной терапии. Рост количества инфекционных осложнений отмечен у больных, перенесших пульс-терапию глюкокортикоидами, направленную на купирование кризов острого клеточного отторжения, $p \leq 0,001$ (табл. 2).

Таблица 2. Интраоперационные показатели и инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде

Исследуемый параметр	Группа 1-я, n=93		Группа 2-я, n=122		t	P
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %		
Время холодовой ишемии транспланта-та ≤ 8 ч	3	35,9±1,4	39	29,3±1,2	3,5	≤0,001
Время агепатического периода ≤ 80 мин	37	40,2±1,34	51	38,3±1,3	1,25	≥0,1
Кровопотеря ≤ 4000 мл во время операции	26	28,3±1,7	16	12±1	5,9	≤0,001
Тяжелые и критические реперфузионные повреждения в раннем послеоперационном периоде	25	27,2±1,8	14	10,5±2,3	5,6	≤0,001
Релапаротомия	26	28,3±1,8	5	3,8±4,38	4,5	≤0,001
Заместительная почечная терапия	47	51,1±1,1	13	9,8±2,4	15,8	≤0,001
Пульс-терапия метил-преднизолоном	21	22,8±2,1	9	6,8±3	4,4	≤0,001
Отторжение в раннем послеоперационном периоде	12	13±2,9	6	4,5±3,9	1,72	≥0,1
Билиодигестивный анастомоз	19	20,7±2,4	12	9±2,2	3,5	≤0,001

По встречаемости и локализации инфекционного процесса после ОТП пациентов распределили следующим образом: инфекция дыхательных путей – 34,7%, билиарная инфекция (холангит) – 20,7%, абдоминальная инфекция – 17,4%, инфекция мочевыводящих путей – 9,3%, раневая инфекция – 5,4%, кандидоз – 4,2%, энтероколит – 3,3% (табл. 3). Следует отметить, что среди пациентов, у которых первично определяли только одну форму инфекционного осложнения, в дальнейшем регистрировались сочетания двух очагов инфекции или более (29,3%), таких как перитонит и пневмония, холангит и раневая инфекция и др. У пациентов с инфекционными осложнениями в 30,4% наблюдали сепсис, в том числе в ближайшие дни после операции (39,2%).

Обсуждение результатов

Трансплантация печени – вмешательство, потенциально опасное с точки зрения возникновения инфекционно-септических осложнений. Основными условиями, благоприятствующими развитию тяжелой инфекции, можно считать исходно тяжелый статус реципиента и необходимость проведения постоянной иммуносупрес-

Таблица 3. Характеристика инфекционных осложнений после ОТП

Характер инфекционного процесса	Источник первичной инфекции, n=92 (100%)		Сочетание нескольких источников инфекции, n=27 (29,3%)		Сепсис, n=28 (30,4%)	
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %
Перитонит	16	17,4±2,4	9	56,2±5,8	9	56,2±5,8
Холангит	19	20,7±2,2	9	47,4±5,8	5	26,3±8,1
Энтероколит	3	3,3±6,9	1	33,3±20,5	0	–
Пневмония	40	43,5±1,2	6	15±6,5	15	37,5±3,3
Раневая инфекция	5	5,4±4,8	2	40±34,6	0	–
Кандидоз	4	4,2±2,1	0	–	0	–

сивной терапии, режимы которой наиболее агрессивны в первые несколько месяцев после ОТП.

Существует совсем немного исследований, посвященных изучению факторов риска, эпидемиологии и исходам инфекционных процессов после ОТП. По мнению *Fishman* (2007), внутрибольничная инфекция в раннем послеоперационном периоде, как правило, формируется и колонизируется непосредственно перед трансплантацией, интраоперационно или после оперативного вмешательства [9]. Наше исследование подтвердило высокий уровень инфекционных осложнений (40,1%) в ближайшем послеоперационном периоде.

Развитие интраабдоминальной инфекции может быть спровоцировано наличием билиодигестивного анастомоза, контаминацией донорского органа или транслокацией кишечных бактерий [2]. Согласно нашему исследованию, наличие асцита также независимо связано с развитием интраабдоминальной инфекции. Вместе с тем в публикации *Kusne et al.* (1988) присутствие асцита перед ОТП не оказывало влияния на развитие инфекции после операции; увеличение частоты инфекций, по их мнению, было обусловлено продолжительностью хирургического вмешательства и повторной операцией [10]. У обследованных нами больных не проводили изучение микробиологического состава асцитической жидкости во время трансплантации, но это может представлять интерес для дальнейшего исследования, так как может появиться реальная возможность для прогнозирования развития последующего инфекционного осложнения.

Особая чувствительность к инфекционным заболеваниям в раннем послеоперационном периоде обусловлена сложной хирургической техникой, имплантацией органа в потенциально загрязненную абдоминальную полость и типично тяжелым

состоянием самих реципиентов перед операцией. По мнению *Arnou et al.* (1998), наиболее распространенными инфекционными осложнениями являются перитонит, абсцесс и холангит, которые составляют от 27 до 48% всех бактериальных инфекций [3]. Примерно такое же количество инфекционных осложнений, связанных с абдоминальной инфекцией, включая энтероколиты, имеется и в наших исследованиях. Следует отметить, что в последние годы наблюдается рост инфекционных осложнений, вызываемых как грамотрицательными, так и грамположительными микроорганизмами [7].

С одной стороны, снизились продолжительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, не применяют вено-венозное шунтирование и наружное дренирование билиарного анастомоза. Несомненно, эти факторы приводят к снижению частоты осложнений, в том числе и инфекционных. С другой стороны, широкое использование низкокачественных антибактериальных препаратов, расширение критериев пригодности донорских органов для трансплантации (что обуславливает риск тяжелых ишемически-реперфузионных осложнений) служат благоприятной почвой для возникновения инфекционных осложнений.

При выбранном режиме эмпирической бактериальной терапии необходимо учитывать воздействие препаратов на всех потенциальных возбудителей инфекции, риск полирезистентных возбудителей, а выбранный режим терапии не должен способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Выводы

Ранняя инфекция после ОТП остается серьезной и, к сожалению, еще нерешенной проблемой. Необходимо постоянно сохранять высокую настороженность в отношении возникновения инфекционно-септических осложнений после пересадки паренхиматозных органов, так как, с одной стороны, иммуносупрессивная терапия ослабляет естественные механизмы защиты от инфекционных процессов, а с другой – маскирует их манифестацию. При дисфункции трансплантата необходимы дополнительные усилия, направленные на профилактику и борьбу с инфекционными осложнениями. Это поможет улучшить результаты после пересадки печени, снизить послеоперационную летальность, сократить сроки госпитализации и затраты на лечение.

Литература

1. Полухина, О.В. Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / О.В. Полухина, Д.А. Гранов, Т.Н. Суборова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – № 4. – С. 27–32.
2. Успешная трансплантация печени пациенту в критическом состоянии / М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова, И.В. Александрова // Трансплантология. – 2013. – № 1. – С. 25–27.
3. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation / P.M. Arnou, K.C. Zachary, J.R. Thistlethwaite, [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 65, № 11. – P. 1500–1503.
4. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors / D.L. George, P.M. Arnou, A.S. Fox, [et al.] // Rev Infect Dis. – 1991. – Vol. 13, № 3. – P. 387–396.
5. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study / C. Lumbreras, M. Lizasoain, E. Moreno, [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1992. – Vol. 39, № 4. – P. 362–365.
6. Snyderman, D.R. Infection in solid organ transplantation / D.R. Snyderman // Transpl Infect Dis. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 21–28.
7. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients / J.J. Wade, N. Rolando, K. Hayllar, [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 21, № 5. – P. 1328–1336.
8. Safdar, N. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: A systematic review and meta-analysis / N. Safdar, A. Said, M.R. Lucey // Liver Transpl. – 2004. – Vol. 10, № 7. – P. 817–827.
9. Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357, № 25. – P. 2601–2614.
10. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases / S. Kusne, J.S. Dummer, N. Singh, [et al.] // Medicine (Baltim). – 1988. – Vol. 67, № 2. – P. 132–143.